免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的发生情况及处理：基于一项单中心真实世界的分析

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0855

常俊佩[1]，陈露[2]，吴通[3]，赵晓丽[2]，段方方[2]，刘丹娜[3]，孔天东[2*]

基金项目：河南省科技厅科技攻关计划（172102310215）
1、河南大学肿瘤医院（郑州市第三人民医院）内分泌科
2、河南大学肿瘤医院（郑州市第三人民医院）肿瘤内科
3、河南大学肿瘤医院（郑州市第三人民医院）药学部
*通讯作者：孔天东，主任医师；E-mail:kongtiandong@126.com

【摘要】目的　探讨免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors,ICIs）导致的内分泌不良反应在真实世界中的发生情况及处理流程。**方法**　回顾性分析2019年1月至2022年3月我院使用免疫检查点抑制剂治疗的实体瘤患者，观察治疗期间发生的内分泌系统不良反应，并根据分级进行规范管理。**结果**　共纳入204例患者，12例患者出现ICIs相关内分泌不良反应。其中9例（4.4%）为甲状腺功能减退（1例Ⅰ级，7例Ⅱ级，1例Ⅲ级），中位发生时间为自第1次免疫药物使用后7周；1例（0.5%）甲状腺功能亢进（Ⅰ级），自免疫治疗开始后9周发生；1例（0.5%）1型糖尿病（Ⅳ级），自免疫治疗后6周发生；1例（0.5%）肾上腺皮质功能减退（Ⅲ级），自免疫治疗后7周发生。所有患者按分级管理流程及时给予处理，症状均好转或恢复正常，后续均继续给予ICIs治疗。**结论**　ICIs使用过程中，内分泌系统不良反应发生风险相对较高，尤其是甲状腺功能异常，需要治疗期间定期检测内分泌指标；及时处理并不影响后续ICIs治疗。
【关键词】免疫检查点抑制剂；程序性死亡受体-1；程序性死亡配体-1；免疫相关不良反应
中图分类号：R581　R730.6　　　　　文献识别码：A

Occurrence of adverse endocrine effects associated with immune checkpoint inhibitors: a single-center, real-world analysis

Chang Jun-pei[1], Chen Lu[2], Wu Tong[3], Zhao Xiao-li[2], Duan Fang-fang[2], Liu Dan-na[3], Kong Tian-dong[2*]
1. Department of endocrinology, Cancer Hospital of Henan University(the 3rd People's Hospital of Zhengzhou);
2. Department of Medical Oncology, Cancer Hospital of Henan University(the 3rd People's Hospital of Zhengzhou);
3. Department of Pharmacy,Cancer Hospital of Henan University(the 3rd People's Hospital of Zhengzhou)
* Corresponding author: Kong Tiandong, Chief Physician; E-mail:kongtiandong@126.com
【Abstract】Objective　To investigate the occurrence and treatment process of endocrine adverse reactions caused by Immune checkpoint inhibitors (ICIs) in the real world. **Methods**　Patients with solid tumors treated with ICIs in our hospital from January 2019 to March 2022 were retrospectively analyzed. Endocrine system adverse reactions occurred during treatment were observed, and standardized management was conducted according to grade.. **Results** A total of 204 patients were included, and 12 patients had ICIS-related adverse endocrine reactions. Among them, 9 cases (4.4%) were hypothyroidism (1 case of grade Ⅰ, 7 cases of grade Ⅱ, 1 case of grade Ⅲ), and the median onset time was 7 weeks after the first dose of immunological drugs. One case (0.5%) had hyperthyroidism (grade Ⅰ), which occurred 9 weeks after the start of immunotherapy. One patient (0.5%) developed type 1 diabetes (grade Ⅳ) 6 weeks after auto-immunotherapy. One patient (0.5%) had grade Ⅲ adrenal dysfunction, which occurred 7 weeks after immunotherapy. All patients were treated in time according to the hierarchical management process, and the symptoms were improved or returned to normal, and ICIs was continued to be given subsequently. **Conclusion**　During the use of ICIS, the risk of adverse reactions in the endocrine system is relatively high, especially the abnormal thyroid function,which requires regular detection of endocrine indicators during treatment. Timely treatment will not affect the subsequent

treatment of ICIs.

【Key Words】Immune checkpoint inhibitors; Programmed death receptor 1;Programmed death ligand-1; Immune-related adverse events

免疫检查点抑制剂（Immune checkpoint inhibitors,ICIs）是近年来恶性肿瘤治疗领域最重要的进步，极大的改变了肿瘤的治疗策略。ICIs 主要包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4（C ytotoxic T - L ymphocyte A ntigen 4，CTLA-4）单抗、程序性死亡受体-1（programmed death receptor 1，PD-1）单抗和程序性死亡配体-1（Programmed death ligand-1，PD-L1）单抗三大类[1]。其主要通过阻断表达免疫检查点的肿瘤细胞与免疫细胞之间的作用，从而阻断肿瘤细胞对免疫细胞的抑制作用[2]。目前在多数实体瘤均获批了适应症[3-7]。

随着免疫检查点抑制剂上市时间的延长以及使用患者的增多，观察到其对各系统均有可能会产生影响，导致免疫相关性不良反应[8](immune-related adverse events，irAEs)。irAEs 与化疗产生的不良反应不同，其通常需要及时发现和处理，否则易导致严重不良事件。而免疫相关性内分泌系统不良反应则较为常见，主要包括甲状腺功能异常（甲减、甲亢、甲状腺炎等）、垂体功能障碍（中枢性甲状腺功能减退、中枢性肾上腺功能减退、低促性腺激素引起的性腺功能减退等）；而原发性肾上腺功能减退、高钙血症、1 型糖尿病和甲状旁腺功能减退等则比较罕见[9, 10]。截至目前，CTLA-4 单抗国内仅有一种产品上市，为百时美施贵宝公司的伊匹木单抗；PD-L1 抑制剂已上市的有三种，阿特珠单抗（罗氏）、度伐利尤单抗（阿斯利康）和恩沃利单抗（先声药业）；而 PD-1 单抗国内上市较多，包括帕博利珠单抗（默沙东）和纳武利尤单抗(百时美施贵宝)、信迪利单抗（信达药业）、卡瑞利珠单抗（恒瑞医药）、特瑞普利单抗（君实）、替雷利珠单抗（百济神州）、派安普利单抗（天晴）等。虽然上市品种及厂家较多，但内分泌相关性 irAEs 的发病机制相同，均为自身反应性 T 细胞、自身抗体和细胞因子等多种途径共同导致[11]，而内分泌腺体血供丰富，能增加上述机制的敏感性，从而成为较常受累的靶点之一[12]。基于既往随机对照试验研究（randomized controlled trials，RCT）的 irAEs 相关内分泌不良反应文献报道差异较大，从 1-20%[13-18]不等，且有些不良反应不易确诊，但后果却很严重。为了观察真实世界中 ICIs 相关内分泌系统不良反应的发生情况及处理措施和流程，我们回顾分析了本中心近 3 年进行 ICIs 治疗的患者免疫相关内分泌不良反应的发生情况及处理，为临床提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 病例资料 本研究为回顾性资料分析，已经我院伦理委员会批准。搜集 2019 年 1 月至 2022 年 3 月我院使用免疫检查点抑制剂治疗的实体瘤患者，共 204 例。符合以下入组标准：所有患者均有明确的组织学或细胞学结果；且病例资料完整，或可电话（微信）随访到患者；免疫治疗前均无内分泌系统疾病（包括甲亢、甲减、糖尿病、垂体炎等）；基线血常规、肝肾功能、甲状腺功能（T3、T4、TSH）、血糖均在正常值范围；首次免疫治疗前无副瘤综合征；至少行 1 周期免疫治疗。免疫检查点抑制剂使用方法为：单药使用 20 例（9.8%），免疫联合化疗 67 例（32.8%），免疫联合抗血管生成靶向药物 117 例 57.4%。靶向药物均为抗血管生成药物，包括安罗替尼、仑伐替尼、贝伐珠单抗、阿昔替尼等，详见表 1。

表 1 204 例患者的临床病理特征

Table 1 Clinicopathological features of 204 patients

临床特征	n（%）
性别	
男	139（68.1）
女	65（31.9）
年龄[中位数（范围），岁]	65.4 （8.0-88.4）
PS 评分	
0	59（28.9）
1	94（46.1）
2	51（25.0）
瘤种	
非小细胞肺癌	88（43.1）
肝癌	19（9.3）
小细胞肺癌	14（6.9）
食管癌	16（7.8）
肾癌	9（4.4）
尿路上皮癌	8（3.9）

大肠癌	18（8.8）
其它	32（15.7）
PD-L1	
≥1%	38（18.6）
＜1%	55（27.0）
未测	111（54.4）
治疗药物	
信迪利单抗	96（47.1）
卡瑞利珠单抗	87（42.6）
替雷利珠单抗	12（5.9）
派安普利单抗	5（2.5）
帕博利珠单抗	2（1.0）
度伐利优单抗	2（1.0）
治疗模式	
单药	20（9.8）
联合化疗	67（32.8）
联合靶向	117（57.4）

1.2 ICIs 相关内分泌不良反应的诊断及分级标准 ICIs 相关内分泌不良反应包括甲状腺功能异常（甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进、甲状腺炎等）、急性垂体炎（导致垂体功能减退）、原发性肾上腺功能减退、1 型糖尿病、高钙血症和甲状旁腺功能减退等[8, 9]。不良反应评估依据 CTCAE 5.0 不良反应评价标准[19]和 2021 版 CSCO 免疫检查点抑制剂相关毒性管理指南[20]。

（1）甲状腺功能亢进：简称甲亢，体内甲状腺激素水平过高所致[21]。ICIs 治疗期间，如果出现无法解释的心悸、出汗、进食增多，体重减少等症状，血清 FT4 或 TT3 升高，合并 TSH 正常或降低可确诊；同时需要完善基线检查包括：TSH、FT4、TT3 和 TTs[20, 21]。

（2）甲状腺功能减退：简称甲减，甲状腺产生甲状腺激素过少所致[21]。ICIs 治疗期间，如果出现无法解释的乏力、体重增加、毛发脱落、畏寒、便秘、抑郁等，合并 TSH 增高、FT4 降低可确诊；同时需要完善基线检查包括：TSH、FT4、TT3 和 TTs[20, 21]。

（3）垂体炎：ICIs 治疗期间，如果患者出现无法解释的持续头痛、视觉障碍，需立即评估是否合并垂体炎[20]。脑部 MRI，主要表现为脑垂体肿胀或增大、垂体柄增厚、鞍区上凸或腺体信号不均匀强化等；同时需要完善基线检查，包括 ACTH、TSH、FT4、FT3、TTs、LH、FSH、睾酮、泌乳素等[21]。

（4）1 型糖尿病：或称自身免疫性糖尿病，是由自身反应性 T 细胞介导的胰腺 β 细胞破坏引起的。表现为多尿、多饮、体重减轻、恶心或呕吐的发生，血糖升高，部分人以酮症酸中毒就诊[21]。

（5）原发性肾上腺功能减退：由于肾上腺皮质不能产生足够皮质醇激素，有些病例中也包括醛固酮激素产生不足；可能由阿狄森氏病和原发性肾上腺皮质功能不全等肾上腺皮质功能异常原因引起[21]。

（6）甲状旁腺功能减退：指甲状旁腺激素（PTH）分泌减少和（或）效应不足所致的一组临床症候群，常表现为肌肉痉挛、手足搐搦的反复发作，Trousseau 征和 Chovstek 征阳性[21]。实验室检查表现为低钙血症、高磷血症，血 PTH 水平明显降低或不成比例的正常[21]。

（7）甲状旁腺功能亢进：简称甲旁亢，指 PTH 产生过多，可导致高钙血症[21]。

表 2：免疫治疗相关性内分泌不良反应分级标准

Table 2 Grading criteria for ICIs-related adverse endocrine reactions

不良事件	分级Ⅰ（G1）	分级Ⅱ（G2）	分级Ⅲ（G3）	分级Ⅳ（G4）
甲状腺功能亢进	N	M+甲状腺抑制治疗	S	D
甲状腺功能减退	N	M+甲状腺素替代治疗	S	D
垂体炎	N	M+轻微、局灶性或非侵入性治疗	S	D
原发性肾上腺功能减退	N	M	S	D
甲状旁腺功能减退	N	M	S	D
甲旁亢	N	M	-	-
糖尿病	空腹血糖＜8.9mmol/L	空腹血糖 8.9~13.9mmol/L	空腹血糖 13.9~27.8mmol/L，需住院治疗	空腹血糖＞27.8mmol/L，危及生命

N：无症状，仅为临床诊断所见，无需治疗无症状，仅为临床诊断所见，无需治疗；M：中度症状，需要治疗；S：严重症状，需住院治疗；D：危及生命，需紧急住院治疗

1.3 统计学处理 本研究采用 EXCEL 表统计各项指标，随访截至 2022 年 3 月 1 日，以门诊复查或住院的形式随访相关实验室指标及影像学检查，随访率 100%。

2、结果

2.1 ICIs 相关内分泌不良反应发生情况 在 204 例患者用药过程中，共 12 例出现 ICIs 相关内分泌不良反应。其中 9 例（4.4%）甲状腺功能减退（1 例Ⅰ级，7 例Ⅱ级，1 例Ⅲ级），1 例（0.5%）甲状腺功能亢进（Ⅰ级），1 例（0.5%）1 型糖尿病（Ⅳ级），1 例（0.5%）肾上腺皮质功能减退（Ⅲ级）。9 例甲减均与 PD-1 单抗使用相关，包括联合化疗 3 例，联合靶向药物 4 例，单独使用 2 例，中位发生时间为自第 1 次免疫药物使用后 7 周；甲亢为 PD-1 单抗单药使用，发生时间为自免疫治疗开始后 9 周；1 型糖尿病方案为 PD-1 单抗联合化疗，发生时间为自免疫治疗后 6 周；肾上腺皮质功能减退为 PD-1 单抗联合靶向药物，发生时间为自免疫治疗后 7 周。见表 3。

表 3 13 例免疫相关内分泌不良反应患者临床资料

Table 3 Endocrine-Related Adverse Events Related to PD-1

不良反应	患者编号	年龄（岁）	性别	肿瘤诊断	分级	免疫治疗方案	发生时间（周）	不良反应治疗措施	不良反应治疗效果	与免疫治疗相关性	是否继续免疫治疗
甲状腺功能减退	1	71	男	肺癌	2	卡瑞利珠单抗+化疗	15	补充甲状腺素片	好转	相关	是
	2	62	男	肺癌	2	卡瑞利珠单抗+靶向	7				
	3	77	女	肺癌	1	卡瑞利珠单抗	10				
	4	67	女	宫颈癌	2	卡瑞利珠单抗+靶向	13				
	5	67	女	肺癌	2	卡瑞利珠单抗+化疗	6				
	6	69	男	肝癌	2	信迪利单抗+靶向	8				
	7	65	女	肺癌	2	信迪利单抗+靶向	7				
	8	76	女	肺癌	2	信迪利单抗	3				
	9	61	男	肺癌	3	帕博利珠单抗+化疗	6				
甲状腺功能亢进	10	55	女	肺癌	1	卡瑞利珠单抗	9	无明显不适，未予处理	稳定	相关	是
1 型糖尿病	11	67	女	肺癌	4	派安普利单抗+化疗	6	胰岛素对症治疗	好转	相关	是
肾上腺功能减退	12	61	男	肺癌	3	信迪利单抗+靶向	7	糖皮质激素替代	好转	相关	是

2.2 ICIs 相关内分泌不良反应症状及处理措施 9 例甲减患者主要症状为：疲乏、食欲减退、恶心、活动少等。所有甲减患者经过补充甲状腺激素替代治疗后，症状均有不同程度改善，T3、T4 指标均恢复正常，不影响后续继续使用免疫药物治疗。 1 例甲亢患者无明显症状，未给予抗甲亢药物，继续后续 ICIs 治疗。

11 号患者（ICIs 相关糖尿病），女，67 岁，于 2021 年 9 月 22 确诊左肺小细胞肺癌肝转移、多发椎体转移、脑转移广泛期，初始给予 EP+安罗替尼+派安普利单抗治疗，2 周期后达 PR。于首次免疫治疗第 6 周无诱因出现恶心、呕吐、发力、间断意识不清等症状，经完善检查，空腹血糖 31.5mmol/L，尿酮体 3+，糖化血红蛋白 6.3%，抗胰岛素抗体 AIA、胰岛细胞抗体 ICA、谷氨酸脱羧酶抗体（GAD antibody）均阴性。患者既往无糖尿病病史，经多学科会诊，确诊为 ICIs 相关糖尿病酮症酸中毒。在内分泌科指导下，规律使用胰岛素及对症处理后症状好转。目前降糖药：，目前继续原方案及免疫治疗药物，病情稳定。

12 号患者（ICIs 相关肾上腺皮质功能减退），男，62 岁，于 2020 年 7 月确诊左肺鳞癌晚期，驱动基因阴性，经放化疗后给予度伐利尤单抗维持治疗 3 周期后（第 7 周）出现疲乏明显、倦怠、无力、心率失常，进一步检查甲状腺功能正常，晨起皮质醇 0.866ug/dl、下午皮质醇为 0.627ug/dl(正常值为 7-9ug/dl)，经多学科会诊，诊断为继发性肾上腺皮质功能减退症，排除其它因素，与 ICIs 相关。给予泼尼松+美托洛尔纠正后缓解，后续继续使用 ICIs。

2.3 ICIs 相关内分泌不良反应处理流程 ICIs 治疗期间，如果出现了相应内分泌系统或器官的症状表现，需要引起重视，进一步评估是否是 ICIs 相关性不良反应，因其初始症状并无特异性，尤其是垂体炎、肾上腺功能减退等很难早期确诊，必要时要及时进行多学科会诊，并由内分泌科医生参与。其详细的评估及处理流程见图 1。

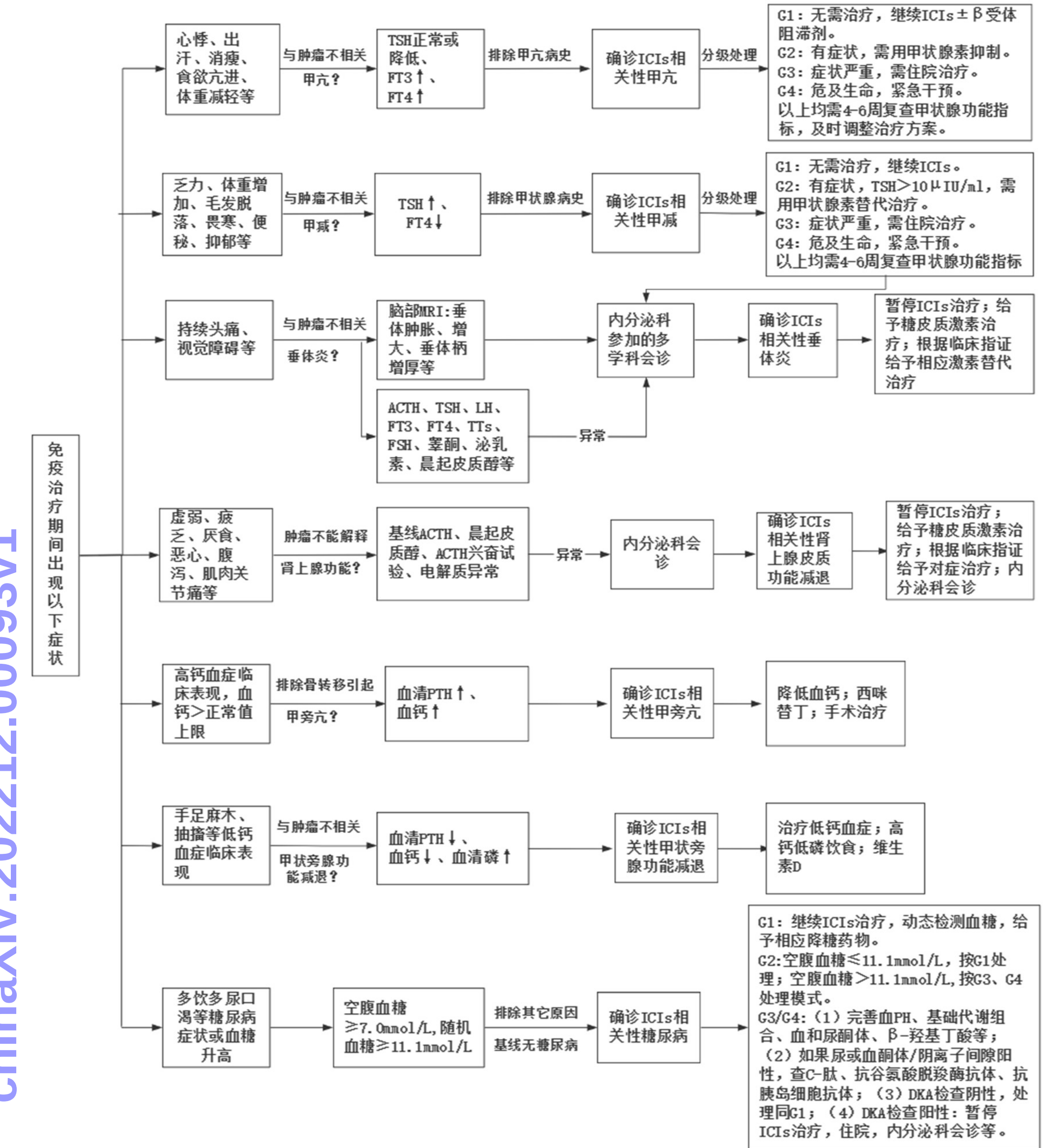


图 1： ICIs 相关内分泌不良反应处理流程图

Fig.1 Management flow chart of ICIS-related adverse endocrine reactions

3、讨论

近年来，免疫检查点抑制剂（ICIs）已成为治疗肿瘤的重要手段。免疫检查点是表达于 T 淋巴细胞表面的小分子，这些小分子在维持免疫稳态和自我耐受以及调节免疫反应的持续时间和幅度方面发挥着重要作用[22]。而 ICIs 就是针对免疫检查点开发的抑制性药物，这些单克隆抗体能阻断免疫检查点，激活 T 细胞功能来杀灭肿瘤细胞[23]。然而，ICIs 由于其作用机制，其在控制肿瘤生长的同时，还能改变免疫耐受，增加自身抗原介导的不良反应发生[24]。这些反应被称为免疫相关不良事件(irAEs)。除皮肤和胃肠道系统外，内分泌系统也是最常受影响的系统之一。内分泌类 irAEs 包括垂体炎、甲状腺功能障碍、甲状旁腺功能障碍、1 型糖尿病和原发性肾上腺功能不全等[25]。如果不能及时发现和治疗，内分泌系统不良反应可能会危及生命。因此了解其临床表现、诊断及不良反应的管理很有必要。

一项大型荟萃分析显示 ICIs 相关甲减的预测发生率为 6.6%，而甲亢为 2.9%[25]，甲减发生率明显高于甲亢。本研究回顾分析了本中心 ICIs 相关内分泌不良反应的发生情况。结果显示最常见的内分泌不良反应为甲状腺功能异常，共 10 例，总的发生率为 4.9%。其中甲减占比最高，为 9 例，总发生率为 4.4%；甲亢仅有 1 例，占比 0.5%。与既往文献报道相似。既往文献显示双免（PD-1+伊匹木单抗）联合使用导致的甲状腺功能紊乱发生率（13.2%）明显高于单药方案[15, 25]，而单药 PD-1 单抗、PD-L1 单抗以及伊匹木单抗之间甲状腺功能紊乱发生率相似，为 3-9%不等，

无明显统计学差异[26][27, 28]。本研究中 ICIs 相关甲状腺功能紊乱包括联合化疗 3 例，联合靶向药物 4 例，单独使用 3 例，由于发生率太低，相互之间并未观察到明显差异。本研究还观察到甲状腺功能异常的患者多为 1-2 级，在充分补充甲状腺素或调整甲状腺激素水平后，不影响后续 ICIs 治疗，10 例患者无一例因甲状腺不良反应中断。

本研究还观察到少见的内分泌系统不良反应发生，包括 1 型糖尿病、肾上腺皮质功能减退各 1 例（0.5%）。ICIs 相关糖尿病很少见，缺乏大规模队列研究，多为个案报道，目前回顾性分析显示发生率 0.9-1.9%[29, 30]。几乎所有的 ICIs 相关糖尿病与 PD-1 单抗相关[31]，CTLA-4 引起仅有 2 例报道[32]。其中位发生时间为从药物使用后 13-504d 天不等，以前 6 个月最易发生[33]。本研究 1 例患者从使用 PD-1 单抗后第 6 周（使用 2 次后）开始出现严重的糖尿病酮症酸中毒（DKA）后急诊入院。这也符合既往文献报道结论：76%ICIs 相关糖尿病会出现 DKA 或以 DKA 为主要表现[29, 34]。ICIs 相关糖尿病多为永久性，不能通过使用糖皮质激素逆转破坏的胰岛细胞[35]，因此不建议使用糖皮质激素[36]，大多数需要终身使用胰岛素替代疗法。至于积极治疗后好转的情况下，是否能重启免疫治疗，目前尚有争议[37]。本研究该例患者为肿瘤晚期，经多学科评估后，认为在胰岛素支持下再发生 DKA 风险不大，免疫治疗仍能受益，后重启免疫治疗至今，未再发生严重免疫不良反应，目前肿瘤稳定。

ICIs 相关的肾上腺皮质功能减退是罕见的 irAEs，目前报道的发生率为 0.8-2%[38]，是药物诱发自身免疫性肾上腺炎导致。由于发病率很低及随访时间短，尚无明确高危因素及流行病学特征。ICIs 单药治疗可能发生在几个月后，联合治疗可能提前出现[39]。本例患者为使用 PD-1 单抗联合靶向治疗后 7 周出现 3 级肾上腺皮质功能减退，经激素替代治疗后皮质醇正常，继续给予 ICIs 治疗。

ICIs 相关垂体炎是伊匹木单抗常见的内分泌不良反应，在 PD-1/PD-L1 单抗中很少见。前述荟萃分析[25]显示 6472 例使用 ICIs 患者，垂体炎发生率为 1.3%（85 例），34 例为 3 级或以上。进一步分层显示，PD-1 单抗联合伊匹木单抗发生率最高为 6.4%，伊匹木单抗为 3.2%，而 PD-1 单抗垂体炎预测发生率最低。该并发症通常在 ICIs 治疗后数周或数月发生[40]。由于伊匹木单抗的药物可及性，本研究未有使用该药的患者，也未观察到 PD-1/PD-L1 单抗导致的垂体炎发生。

本研究通过搜集 ICIs 上市以来在真实世界单中心的使用数据，初步观察了内分泌相关不良反应的发生情况及治疗过程，并结合文献总结了各不良反应的处理流程，为临床提供参考。

ICIs 相关内分泌毒性发生率很低，难以进行大规模的队列研究，尤其是糖尿病、肾上腺功能减退等文献来源多为个案报道。但随着 ICIs 类药物在肿瘤治疗中的广泛大量使用，内分泌相关不良反应需要肿瘤科医生、内分泌科医生以及临床药师的广泛参与，而随着临床和研究数据的不断累积，对内分泌相关不良反应的处理和管理流程也会不断优化。

参考文献

[1] Marin-Acevedo JA, Kimbrough EO, Lou Y. Next generation of immune checkpoint inhibitors and beyond[J]. J Hematol Oncol, 2021,14(1):45. DOI: 10.1186/s13045-021-01056-8.

[2] Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune Checkpoint Inhibitors for the Treatment of Cancer: Clinical Impact and Mechanisms of Response and Resistance[J]. Annu Rev Pathol, 2021,16:223-249. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741.

[3] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma[J]. N Engl J Med, 2011,364(26):2517-2526. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621.

[4] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer[J]. N Engl J Med, 2015,373(17):1627-1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643.

[5] Carbone DP, Gandara DR, Antonia SJ, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer: Role of the Immune System and Potential for Immunotherapy[J]. J Thorac Oncol, 2015,10(7):974-984. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000551.

[6] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2017,18(9):1182-1191. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9.

[7] Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas[J]. Hum Pathol, 2016,47(1):52-63. DOI: 10.1016/j.humpath.2015.09.003.

[8] Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, et al. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events[J]. J Am Acad Dermatol, 2020,83(5):1255-1268. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.132.

[9] Elia G, Ferrari SM, Galdiero MR, et al. New insight in endocrine-related adverse events associated to immune checkpoint blockade[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2020,34(1):101370. DOI: 10.1016/j.beem.2019.101370.
[10] Chang LS, Barroso-Sousa R, Tolaney SM, et al. Endocrine Toxicity of Cancer Immunotherapy Targeting Immune Checkpoints[J]. Endocr Rev, 2019,40(1):17-65. DOI: 10.1210/er.2018-00006.
[11] Kennedy LB, Salama A. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. CA Cancer J Clin, 2020,70(2):86-104. DOI: 10.3322/caac.21596.
[12] Joshi MN, Whitelaw BC, Palomar MT, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis and endocrine dysfunction: clinical review[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2016,85(3):331-339. DOI: 10.1111/cen.13063.
[13] Corsello SM, Barnabei A, Marchetti P, et al. Endocrine side effects induced by immune checkpoint inhibitors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013,98(4):1361-1375. DOI: 10.1210/jc.2012-4075.
[14] Torino F, Barnabei A, Paragliola RM, et al. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: mAbs and pituitary dysfunction: clinical evidence and pathogenic hypotheses[J]. Eur J Endocrinol, 2013,169(6):R153-164. DOI: 10.1530/EJE-13-0434.
[15] Barroso-Sousa R, Ott PA, Hodi FS, et al. Endocrine dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors: Practical recommendations for diagnosis and clinical management[J]. Cancer, 2018,124(6):1111-1121. DOI: 10.1002/cncr.31200.
[16] Illouz F, Drui D, Caron P, et al. Expert opinion on thyroid complications in immunotherapy[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2018,79(5):555-561. DOI: 10.1016/j.ando.2018.07.007.
[17] Byun DJ, Wolchok JD, Rosenberg LM, et al. Cancer immunotherapy - immune checkpoint blockade and associated endocrinopathies[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017,13(4):195-207. DOI: 10.1038/nrendo.2016.205.
[18] Sznol M, Postow MA, Davies MJ, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management[J]. Cancer Treat Rev, 2017,58:70-76. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.06.002.
[19] Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021,112(1):90-92. DOI: 10.1016/j.ad.2019.05.009.
[20] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南 2021[M]. 第一版. 北京:人民卫生出版社,2021.
[21] 葛均波；徐永健；王辰. 内科学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.
[22] Brahmer JR, Lacchetti C, Thompson JA. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary[J]. J Oncol Pract, 2018,14(4):247-249. DOI: 10.1200/JOP.18.00005.
[23] Dong M, Yu T, Zhang Z, et al. ICIs-Related Cardiotoxicity in Different Types of Cancer[J]. J Cardiovasc Dev Dis, 2022,9(7)DOI: 10.3390/jcdd9070203.
[24] Haanen J, Carbonnel F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017,28(suppl_4):iv119-iv142. DOI: 10.1093/annonc/mdx225.
[25] Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of Endocrine Dysfunction Following the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitor Regimens: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2018,4(2):173-182. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.3064.
[26] Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015,16(5):522-530. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1.
[27] Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma[J]. Invest New Drugs, 2011,29(3):489-498. DOI: 10.1007/s10637-009-9376-8.

[28] Slovin SF, Higano CS, Hamid O, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study[J]. Ann Oncol, 2013,24(7):1813-1821. DOI: 10.1093/annonc/mdt107.
[29] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigoto AL, et al. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors[J]. Diabetes, 2018,67(8):1471-1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
[30] Tsang V, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, et al. Checkpoint Inhibitor-Associated Autoimmune Diabetes Is Distinct From Type 1 Diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019,104(11):5499-5506. DOI: 10.1210/jc.2019-00423.
[31] Bai X, Lin X, Zheng K, et al. Mapping endocrine toxicity spectrum of immune checkpoint inhibitors: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase[J]. Endocrine, 2020,69(3):670-681. DOI: 10.1007/s12020-020-02355-9.
[32] Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, et al. Increased Reporting of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Diabetes[J]. Diabetes Care, 2018,41(12):e150-e151. DOI: 10.2337/dc18-1465.
[33] Akturk HK, Kahramangil D, Sarwal A, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced Type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabet Med, 2019,36(9):1075-1081. DOI: 10.1111/dme.14050.
[34] Clotman K, Janssens K, Specenier P, et al. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018,103(9):3144-3154. DOI: 10.1210/jc.2018-00728.
[35] Aleksova J, Lau PK, Soldatos G, et al. Glucocorticoids did not reverse type 1 diabetes mellitus secondary to pembrolizumab in a patient with metastatic melanoma[J]. BMJ Case Rep, 2016,2016DOI: 10.1136/bcr-2016-217454.
[36] Del Rivero J, Cordes LM, Klubo-Gwiezdzinska J, et al. Endocrine-Related Adverse Events Related to Immune Checkpoint Inhibitors: Proposed Algorithms for Management[J]. Oncologist, 2020,25(4):290-300. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0470.
[37] 赵静, 苏春霞. 《CSCO 免疫检查点抑制剂相关的毒性管理指南》解读:对比 NCCN 免疫治疗相关毒性管理指南[J].实用肿瘤杂志,2020,35(1):11-15. DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2020.01.002
[38] de Filette J, Andreescu CE, Cools F, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Endocrine-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors[J]. Horm Metab Res, 2019,51(3):145-156. DOI: 10.1055/a-0843-3366.
[39] 中华医学会内分泌学分会免疫内分泌学组. 免疫检查点抑制剂引起的内分泌系统免疫相关不良反应专家共识(2020)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(01):1-16.
[40] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review[J]. Eur J Cancer, 2016,54:139-148. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.11.016.